

阿柏西普与雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效比较

王秀先¹, 张培成², 谢静¹, 左相荣¹

引用: 王秀先, 张培成, 谢静, 等. 阿柏西普与雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的疗效比较. 国际眼科杂志 2021; 21(12): 2183-2186

作者单位:¹(054001) 中国河北省邢台市人民医院眼科;
²(054001) 中国河北省邢台市, 河北省眼科医院

作者简介: 王秀先, 毕业于山东第一医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 角膜病、眼底病。

通讯作者: 左相荣, 毕业于河北医科大学, 硕士, 副主任医师, 眼科主任, 研究方向: 白内障、角膜病、眼底病. zuoxrong@126.com

收稿日期: 2021-06-22 修回日期: 2021-11-08

摘要

目的: 分析阿柏西普和雷珠单抗对糖尿病性黄斑水肿治疗的疗效。

方法: 前瞻性研究。选择 2019-11/2020-02 于邢台市人民医院眼科首次就诊的糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的患者纳入研究, 随机按治疗方式分为阿柏西普组与雷珠单抗组, 采用 3+PRN (pro re nata) 的治疗方案, 两次注射时间间隔至少 4wk, 所有患者均先注射 3 次, 随访时根据患者的最佳矫正视力 (BCVA) 及黄斑部中心凹视网膜厚度 (CFT) 的大小决定是否再次注射, 患者均完成 12mo 随访, 记录治疗前后两组患者的 BCVA、CFT、眼压以及注射次数的变化。

结果: 两组患者的 BCVA、CFT 在术前及术后随访中均有差异 ($P < 0.05$), 两组间 BCVA 及 CFT 随访期间均无差异 ($P > 0.05$)。随访结束时, 阿柏西普组平均注射次数为 6.094 ± 0.689 次, 雷珠单抗组为 7.231 ± 0.652 次, 比较无差异 ($t = -6.403, P < 0.05$)。所有患者均未出现眼部并发症以及全身不良反应。

结论: 与玻璃体腔注射雷珠单抗比较, 注射阿柏西普注射液治疗 DME 能取得相似的治疗效果, 且注射次数更少。

关键词: 糖尿病性黄斑水肿; 雷珠单抗; 阿柏西普; 玻璃体内注射; 效果

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.12.32

Efficacy of Aflibercept versus Ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema

Xiu-Xian Wang¹, Pei-Cheng Zhang², Jing Xie¹, Xiang-Rong Zuo¹

¹Department of Ophthalmology, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, Hebei Province, China; ²Hebei Eye Hospital, Xingtai 054001, Hebei Province, China

Correspondence to: Xiang-Rong Zuo. Department of Ophthalmology, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054001, Hebei

Province, China. zuoxrong@126.com

Received: 2021-06-22 Accepted: 2021-11-08

Abstract

• **AIM:** To observe the efficacy of aflibercept and ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema (DME).

• **METHODS:** Patients with DME who visited the ophthalmology department of Xingtai People's Hospital for the first time from November 2019 to February 2020 were included in the study. They were randomly divided into the aflibercept group and the ranibizumab group. 3+PRN (pro re nata) was used, and the interval time between two injections was at least 4wk. All patients were given three injections first. During follow-up, the patient's best corrected visual acuity (BCVA) and central foveal thickness (CFT) were used to determine whether to inject again. All patients were followed-up for 12mo. The changes of BCVA, CFT, intraocular pressure and injection times were recorded in two groups before and after treatment.

• **RESULTS:** During preoperative and postoperative follow-up, there were statistical differences in LogMAR BCVA and CFT of the two groups respectively ($P < 0.05$). The comparison between the two groups showed no statistical significance during the BCVA and the CFT follow-up ($P > 0.05$). At the end of follow-up, there was a statistical difference in the number of injections between the two groups ($t = -6.403, P < 0.05$). The average number of injections was 6.094 ± 0.689 in the aflibercept group and 7.231 ± 0.652 in the ranibizumab group. No ocular complications or systemic adverse reactions occurred in all patients.

• **CONCLUSION:** Compared with intravitreal injection of ranibizumab and aflibercept for the treatment of DME can achieve similar treatment effect, but the number of injections is less in the aflibercept.

• **KEYWORDS:** diabetic macular edema; Aflibercept; Ranibizumab; intravitreal injection; effect

Citation: Wang XX, Zhang PC, Xie J, et al. Efficacy of Aflibercept versus Ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(12):2183-2186

0 引言

糖尿病是 21 世纪全球性疾病之一, 随着糖尿病患病率的不断增加, 糖尿病眼病的发生率也逐渐增加, 据统计, 在我国成人糖尿病患病率已达到 12.8%, 其中糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者约占糖尿病人群总数的 1/4~1/3^[1], 其中糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular

表1 两组术前术后 BCVA 比较

组别	术前	术后 3mo	术后 6mo	术后 9mo	术后 12mo
阿柏西普组	0.711±0.175	0.392±0.235	0.412±0.270	0.378±0.180	0.433±0.235
雷珠单抗组	0.735±0.150	0.451±0.254	0.538±0.263	0.421±0.274	0.437±0.253

($\bar{x} \pm s$, LogMRA)

edema, DME) 严重威胁着患者的视力^[2]。对于 DME 的治疗,传统的激光治疗只能减缓视力的进一步损失,对于改善和提高视力效果不佳,既往已证实血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与 DME^[3]的发生密切相关,玻璃体内抗 VEGF 治疗也被认为是 DME 的金标准治疗^[4-6],然而抗 VEGF 治疗需多次重复注射,不仅会给患者造成经济负担,而且反复注射也会增加感染的风险,阿柏西普眼内注射液作为一种新型药物属于 VEGF 重组融合蛋白,具有高特异性和亲和力,可延长注射间隔且有效维持视力并促进视网膜解剖结构的恢复^[7-8]。本研究旨在分析阿柏西普与雷珠单抗在 DME 患者中的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

前瞻性研究。自 2019-11/2020-02 于邢台市人民医院眼科首次就诊的 DME 患者纳入研究,随机分为雷珠单抗组和阿柏西普组,其中雷珠单抗组共 14 例 26 眼行雷珠单抗注射液治疗并完成随访,其中男 6 例 11 眼,女 8 例 15 眼,年龄 46~63(平均 54.731±5.150)岁,阿柏西普组共 16 例 32 眼阿柏西普治疗并完成随访,其中男 7 例 14 眼,女 9 例 18 眼,年龄 43~66(平均 55.469±6.589)岁。纳入标准:(1)经眼底检查、黄斑区光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)、眼底血管造影首次确诊的 DME 患者;(2)研究患者均伴有视力下降[0.05<最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)<0.5]。排除标准:(1)有其他眼底病变者,如有各种类型的视网膜、视网膜坏死、黄斑前膜等疾病,全身合并白血病、恶性肿瘤等疾病;(2)既往曾行玻璃体腔注射治疗;(3)既往行内眼手术或眼底激光治疗;(4)合并白内障、角膜混浊等屈光间质混浊影响眼底检查的疾病;(5)随访期间白内障加重影响眼底检查及未能完成 12mo 随访的。本研究获本院伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前准备

术前均进行详细的眼部检查,包括 BCVA,记录时换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力、眼压、裂隙灯检查、眼底检查,OCT 检查扫描黄斑部中心凹视网膜厚度(central foveal thickness, CFT),术前 3d 术眼滴左氧氟沙星滴眼液每天 4~6 次,手术当天,术前 30min 复方托吡卡胺滴眼液每 10min 1 次,共 3 次,散大瞳孔,麻醉采用盐酸丙美卡因滴眼液点眼,术前 15min 开始,每 5min 1 次,共滴 3 次。

1.2.2 治疗方法

所有患者均采用 3+PRN(pro re nata)的治疗方案,两次注射时间间隔至少 4wk,所有患者均先注射 3 次,随访时根据患者 BCVA 及 CFT 的决定是否再次注射。再治疗标准:BCVA 视力下降低于 Snellen 视力表 20/40,或 OCT 显示黄斑水肿持续存在,或 CFT 较上次检查增加 100 μ m。

1.2.3 注射流程

按常规内眼手术流程消毒铺巾,抽取阿柏西普 2mg 或雷珠单抗 0.5mg 于颞上方或鼻上方距角膜缘 3.5mm 处睫状体平坦部垂直进针约 0.5mm,将药物注

入玻璃体内,拔出针头即用棉签压迫进针处 10~20s,观察有无光感及有无眼疼等不适,用妥布霉素地塞米松眼膏涂眼,清洁包扎。

1.2.4 术后随访

所有患者在注射后每个月随访并持续 12mo,分别检查患者的 BCVA、眼压、CFT,记录注射次数,观察有无并发症、眼内感染等。

统计学分析:采用 IBM SPSS statistics 20.0 软件分析数据,数据符合正态分布,各项检测指标均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量数据的方差分析比较两组的组间差异性、以及各时间点测量值的时间差异性,各组内的时间差异采用 LSD-*t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术前一般资料的比较

两组患者术前年龄、性别的比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。两组患者术前 BCVA、CFT 和眼压的比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

2.2 两组术前术后 BCVA 的比较

两组术前术后各个时间点的 BCVA 比较差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 68.727$, $P_{\text{时间}} < 0.05$),进一步两两比较发现阿柏西普组及雷珠单抗组患者的 BCVA 术前与术后 3、6、9、12mo 比较差异均有统计学意义(*P*<0.05)。而组间与交互差异均无统计学意义(*P*>0.05),即术前、术后 3、6、9、12mo 患者的 BCVA 不随阿柏西普组和雷珠单抗组的分组而不同,见表 1。

2.3 两组术前术后 CFT 的比较

两组患者术前术后各个时间点的 CFT 的比较差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 72.488$, $P_{\text{时间}} < 0.05$),进一步两两比较发现阿柏西普组及雷珠单抗组术前与术后 3、6、9、12mo 比较差异均有统计学意义(*P*<0.05)。而组间与交互差异均无统计学意义(*P*>0.05),即术前、术后 3、6、9、12mo 患者的 CFT 不随阿柏西普组和雷珠单抗组的分组而不同,见表 2。

2.4 两组术前术后眼压的比较

两组患者术前术后的眼压比较,差异无统计学意义($F_{\text{时间}} = 2.142$, $P_{\text{时间}} = 0.088$; $F_{\text{组间}} = 0.034$, $P_{\text{组间}} = 0.854$; $F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.408$, $P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.802$),见表 3。

2.5 两组注射次数的比较

整个随访期间,阿柏西普组平均注射次数为 6.094±0.689 次,雷珠单抗组平均注射次数为 7.231±0.652 次,注射次数两组比较差异有统计学意义($t = -6.403$, *P*<0.05)。

2.6 两组并发症情况

治疗中所有患者均未出现眼内炎、视网膜脱离、视网膜裂孔等与治疗相关的严重并发症,也无全身不良反应的发生。

3 讨论

DME 可以发生在糖尿病视网膜病变的任何阶段,由于视网膜屏障功能被破坏,视网膜中心血管渗漏导致黄斑区视网膜神经细胞内和细胞间的积液,导致患者中心视力模糊、视物变形、BCVA 降低,同时,高血糖、缺血缺氧会引起 VEGF 的上调和一些炎症反应因子的增加导致了视网膜的损伤而发生黄斑水肿^[9-10],其中最重要的分子是

表 2 两组术前术后 CFT 比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	术前	术后 3mo	术后 6mo	术后 9mo	术后 12mo
阿柏西普组	451.750±74.640	315.500±53.599	324.719±56.181	292.781±42.895	305.718±34.783
雷珠单抗组	479.423±87.833	334.539±82.269	350.385±44.609	302.654±27.656	305.308±48.482

表 3 两组术前术后眼压比较

($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$)

组别	术前	术后 3mo	术后 6mo	术后 9mo	术后 12mo
阿柏西普组	15.313±0.998	15.500±1.244	15.656±1.428	15.625±1.385	15.688±1.256
雷珠单抗组	15.462±1.104	15.346±1.198	15.500±1.273	15.615±1.388	15.577±1.391

VEGF^[3], VEGF 可以增加血管的通透性,破坏血-视网膜屏障,而抗 VEGF 主要是通过抑制 VEGF 通路的激活,从而改善和稳定 DME 患者的视力,临床上已成为治疗 DME 的一线用药。

本研究结果显示,随访结束时两组患者 CFT 均较治疗前明显降低,BCVA 提高,两组间 BCVA、CFT 比较,差异无统计学意义,说明阿柏西普和雷珠单抗对改善患者视力、降低 CFT 疗效一致。而 Shimizu 等^[11]在一项回顾性对比分析玻璃体腔内注射雷珠单抗和注射阿柏西普的 DME 患者的 BCVA 和 CFT 中发现,阿柏西普治疗组患者的 BCVA 均明显高于雷珠单抗治疗组,且随访发现两组患者的 CFT 均显著下降。而有研究^[12-14]比较了雷珠单抗、贝伐单抗和阿柏西普治疗 DME 的疗效,患者被随机分组,每 4wk 给药一次,随访后发现,阿柏西普 BCVA 的提高更加显著,且对基线视力差的患者疗效更好。梁申芝等^[15]研究顽固性 DME 患者中发现,雷珠单抗转为阿柏西普治疗后,患眼的 CFT 较治疗前降低,BCVA 较治疗前提高。同时,Ibrahim 等^[16]通过研究发现,阿柏西普治疗其他抗 VEGF 效果欠佳的患者后,视力提高,CFT 下降。本研究结果显示两组患者视力提高及改善 CFT 无明显差异,考虑与本组患者样本量小,未对基线视力进行分组有关。

本研究的结果显示随访期间阿柏西普眼内注射次数少于雷珠单抗,阿柏西普组平均注射次数为 6.094±0.689 次,雷珠单抗组平均注射次数为 7.231±0.652 次,两者比较差异有统计学意义,说明阿柏西普在治疗中可以维持更久的疗效,可以延长治疗间隔。在 VEGF 家族中,包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 和胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF),其中 VEGF-A 和 PIGF 在血管生成中起主要作用^[17-18],PIGF 参与由 VEGF 受体 1 调节的色素上皮细胞连接蛋白的破坏,引起血-视网膜外屏障的破坏,导致 DME 的形成,同时抑制 PIGF 信号可以起到抗炎并保护视网膜细胞的作用^[19],阿柏西普是由血管内皮生长因子受体细胞外结构的受体 1 和受体 2 与人免疫球蛋白的 Fc 段形成的融合蛋白,阿柏西普可结合 VEGF-A 及 PIGF^[20],从而抑制新生血管的形成,治疗视网膜相关疾病^[18],现有的雷珠单抗仅能与 VEGF-A 结合,而阿柏西普与 VEGF-A 的结合力是同类抗 VEGF 药物(如雷珠单抗、贝伐单抗)的数十倍^[21],生物活性持久,抑制眼内 VEGF-A 的平均有效时间也较雷珠单抗长^[22],有兔眼实验显示阿柏西普眼内注射半衰期为 4.50d^[23],而雷珠单抗为 2.88d^[24],还有研究显示眼内注射阿柏西普 2.0mg 83d 后与注射 0.5mg 雷珠单抗 30d 后的活性相似^[25],Hirano 等^[26]研究探讨阿柏西普治疗 DME 最长注射

间隔可为 16wk,这和本研究显示阿柏西普注射次数相对较少相同。

由于 DME 的发病机制复杂,抗 VEGF 治疗并不能抑制所有参与 DME 病理过程的炎症因子及趋化因子,作为一种新型抗 VEGF 药物,阿柏西普的安全性已被大量研究证实,达到令人满意的安全性水平,有研究显示,对于患有糖尿病视网膜病变的眼睛,在治疗 1a 后,与贝伐单抗($P < 0.001$)或雷珠单抗($P = 0.02$)相比,接受阿柏西普治疗的患者糖尿病视网膜病变严重程度改善的比例明显更高,但在雷珠单抗和贝伐单抗之间则没有改善($P = 0.09$)^[27],同时 Tao 等^[28]通过观察注射阿柏西普后糖尿病性黄斑水肿、视网膜硬渗以及微动脉瘤的变化,发现眼内注射阿柏西普注射液可以部分改善并逆转糖尿病视网膜病变。

通过本研究发现,与其他抗 VEGF 药物相比,阿柏西普在治疗 DME 中有一定的优越性,可以有效地提高 DME 患者的视力,并减轻黄斑水肿,由于其半衰期长,给药次数相对较少,在眼内作用时间长,可以有效地减轻患者的经济负担及眼内感染及出血的风险,但本研究例数较少会限制结果的可靠性,尤其是对于一些难治性、顽固性、视力较差的黄斑水肿的出现仍需多中心、前瞻性、联合用药等结果证实。

参考文献

- 惠延年. 精确评估和控制糖尿病视网膜病变的进展. 中华眼底病杂志 2021;37(1):1-4
- Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, et al. Treatment of diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rep* 2019;19(9):68
- Murata T, Ishibashi T, Khalil A, et al. Vascular endothelial growth factor plays a role in hyperpermeability of diabetic retinal vessels. *Ophthalmic Res* 1995;27(1):48-52
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European society of Retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237(4): 185-222
- Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(7): 1259-1273
- Sugimoto M, Tsukitome H, Okamoto F, et al. Clinical preferences and trends of anti-vascular endothelial growth factor treatments for diabetic macular edema in Japan. *J Diabetes Investig* 2019;10(2):475-483
- Tsai MJ, Cheng CK. Intravitreal aflibercept versus ranibizumab for diabetic macular edema in a Taiwanese health service setting. *Semin Ophthalmol* 2021;36(3):132-138
- Yozgat Z, Doğan M, Sabaner MC, et al. Impacts of intravitreal anti-VEGF therapy on retinal anatomy and neurophysiology in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2021;41(5):1783-1798

- 9 Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19(3):335-344
- 10 Kim I, Moon SO, Kim SH, et al. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor-kappa B activation in endothelial cells. *J Biol Chem* 2001;276(10):7614-7620
- 11 Shimizu N, Oshitari T, Tatsumi T, et al. Comparisons of efficacy of intravitreal aflibercept and ranibizumab in eyes with diabetic macular edema. *Biomed Res Int* 2017;2017:1747108
- 12 Furino C, Boscia F, Reibaldi M, et al. Intravitreal therapy for diabetic macular edema: an update. *J Ophthalmol* 2021;2021:6654168
- 13 Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015;122(3):538-544
- 14 Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR. net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(6):636-643
- 15 梁申芝, 万光明, 王莉, 等. 玻璃体内注射阿柏西普治疗顽固性糖尿病黄斑水肿的疗效. *眼科新进展* 2020;40(8):744-746
- 16 Ibrahim WS, Eldaly ZH, Saleh MG, et al. Switching to aflibercept in diabetic macular edema after unsatisfactory response to other anti-vascular endothelial growth factor drugs. *Korean J Ophthalmol* 2019;33(2):122-130
- 17 Rudge JS, Thurston G, Davis S, et al. VEGF trap as a novel antiangiogenic treatment currently in clinical trials for cancer and eye diseases, and VelociGene-based discovery of the next generation of angiogenesis targets. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005;70:411-418
- 18 Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *PNAS* 2002;99(17):11393-11398
- 19 Lazzara F, Fidilio A, Platania CBM, et al. Aflibercept regulates retinal inflammation elicited by high glucose via the PI3K/ERK pathway. *Biochem Pharmacol* 2019;168:341-351
- 20 Hoy SM. Aflibercept: a review in macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Drugs Aging* 2017;34(5):393-400
- 21 雷琦峰, 蔡维. 阿柏西普对体外培养的视网膜 Muller 细胞膜离子通道的影响. *国际眼科杂志* 2019;19(4):547-550
- 22 Fauser S, Muether PS. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br J Ophthalmol* 2016;100(11):1494-1498
- 23 Sarwar S, Bakbak B, Sadiq MA, et al. Fusion proteins: aflibercept (VEGF trap-eye). *Dev Ophthalmol* 2016;55:282-294
- 24 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114(12):2179-2182
- 25 Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92(5):667-668
- 26 Hirano T, Toriyama Y, Takamura Y, et al. Treat-and-extend therapy with aflibercept for diabetic macular edema: a prospective clinical trial. *Jpn J Ophthalmol* 2021;65(3):354-362
- 27 Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et al. Change in diabetic retinopathy through 2 years: secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(6):558-568
- 28 Tao Y, Jiang P, Liu M, et al. Intravitreal aflibercept partially reverses severe non-proliferative diabetic retinopathy in treatment-naïve patients. *J Int Med Res* 2021;49(1):300060520985369